

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964

THÈSE

489
N°

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Iradj ZAFARI

Né en 1932, à Nahavind (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le

1964

**De l'action thérapeutique
des bromélaïnes**

**Enzymes anti-inflammatoires, d'origine végétale,
en traumatologie et petite chirurgie**

Président : M. L. LEGER, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : ZAFARI

Prénom : IRADJ

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

ZAFARI (IRADJ) - De l'action thérapeutique des bromélaïnes, enzymes anti-inflammatoires, d'origine végétale, en traumatologie et petite chirurgie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1964, in-8°, 35 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

ZAFARI (IRADJ) - De l'action thérapeutique des bromélaïnes, enzymes anti-inflammatoires, d'origine végétale, en traumatologie et petite chirurgie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1964, in-8°, 35 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

ZAFARI (IRADJ) - De l'action thérapeutique des bromélaïnes, enzymes anti-inflammatoires, d'origine végétale, en traumatologie et petite chirurgie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1964, in-8°, 35 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

ZAFARI (IRADJ) - De l'action thérapeutique des bromélaïnes, enzymes anti-inflammatoires, d'origine végétale, en traumatologie et petite chirurgie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1964, in-8°, 35 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Iradj ZAFARI

Né en 1932, à Nahavind (Iran)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**De l'action thérapeutique
des bromélaïnes**

**Enzymes anti-inflammatoires, d'origine végétale,
en traumatologie et petite chirurgie**

Président : M. L. LEGER, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHTER (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Éducation physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven.	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

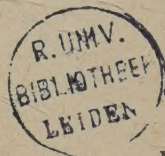
a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca)	HUGNIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)



iniques :

MM.

médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : BARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) .. DEBRAY (Ch.)
médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) .. MARIE (J.)
médicale propédeutique (Broussais) .. JUSTIN-BESANÇON (L.)
médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) .. DEROT (M.)
neuro-chirurgie (Pitié) .. DAVID (M.)
neurolog. (Salpêtrière) GARCIN (R.)
obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).
obstétricale et gynécol. (Port-Royal) .. VARANGOT (J.)
ophtalmol. (Hôtel-Dieu) RENARD (G.)
» (Cochin) .. OFFRET (G.)
oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) .. AUBRY (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

hydrologie et climatologie GIBERTON (A.)
maladies infectieuses .. BASTIN (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie MADURO (R.)
pneumo-Phtisiologie .. KREIS (B.)

Cliniques :

MM.

— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) N..
— pneumo-phtisiologie (Laennec) .. BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .. MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .. DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) .. ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) .. LEMAIRE (A.)
— toxicologique .. GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) .. ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique .. PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale .. DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales .. POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique .. JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker) COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance (Trousseau) N..

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

anatomie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).

anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) pr. s. ch. MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch.; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

anesthésiologie : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

bactériologie : MM. BARBIER (P.); pr. s. ch.; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), m. conf.; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), pr. s. ch.; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NÖRDMANN (J.).

biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOVIN (P.); HARTMANN (L.), pr. s. ch.

carcinologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

cardiologie : M. HATT (P.-Y.).

dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); EMPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).

Electro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), m. conf.; LEDOUX-LEBARD (G.).

Embryologie : M. ROUX (Ch.).

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).
Rhumatologie .. DELBARRE (F.)

Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie : MM. COUJARD (R.), p. s. ch.; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).

Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).

Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHET (G.); SEBAOUN (J.).

Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).

Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophtalmologie : M^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LEGER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGÉ (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURRY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phthisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDIROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGER

Professeur de Clinique Chirurgicale (Cochin)
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur (Santé Publique)

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR J. POULAIN

Professeur agrégé
Chirurgien à l'Hôpital de Bayeux

*Pour l'enseignement qu'il nous a géné-
reusement dispensé pendant un an.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR Aoustin

*Pour l'enseignement dont il nous a fait
bénéficier et l'intérêt qu'il a porté à
notre travail.*

Vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SABATIER

Chirurgien à l'Hôpital de La Rochelle

A TOUS MES MAITRES

A MES CAMARADES D'ETUDE ET D'INTERNAT

Introduction

La découverte de l'action anti-inflammatoire des enzymes protéolytiques a marqué une étape importante en thérapeutique.

Cette découverte fortuite est due à INNER, SHWARZ et ANGRIST, en 1952. Ces auteurs remarquèrent que le sang des animaux (chien, lapin) ayant reçu une injection intra-veineuse de trypsine ne coagule plus que très lentement et que, par ailleurs, la trypsine jouissait d'une forte action fibrinolytique. Soixante-quatorze malades ont alors été traités par INNER, SHWARZ et ANGRIST, et il s'est avéré après ces premiers essais cliniques que la trypsine avait une très forte activité anti-inflammatoire.

La même année, JOHNSON et TILLET ont remarqué que la streptokinase, découverte par TILLET et GARNER, détruisait chez le lapin les thrombi provoqués par une injection de morphuée de sodium. En 1954, MARTIN, BRENDÉL et BEILLER ont obtenu, par injection de streptokinase, une diminution de l'œdème provoqué chez le chien par l'ovalbumine.

Depuis cette date, l'enzymologie s'est développée et d'autres enzymes protéolytiques ont pris une place importante en thérapeutique. Mais nous avons rappelé ces expériences car elles font ressortir une certaine analogie entre la trypsine, la streptokinase et les bromélaïnes que nous nous proposons d'étudier.

Les bromélaïnes sont un mélange d'enzymes protéolytiques, d'origine végétale, extraites de l'ananas et dont la découverte est attribuée à MARCANO, pharmacien vénézuélien, en 1891.

A cette date, le jus d'ananas est déjà utilisé dans la préparation des aliments prédigérés. Mais c'est en 1956 seulement, que DIDISHEIM et LEWIS ont mis en évidence l'activité de ces enzymes extraits de l'ananas sur la perméabilité capillaire et la dépolymérisation de la fibrine.

Nous rappellerons, dans un premier temps, la conception de l'œdème inflammatoire et le mécanisme d'action des enzymes anti-inflammatoires admis actuellement par un certain nombre d'auteurs. Puis après avoir étudié sommairement les propriétés pharmacologiques et biochimiques des bromélaïnes, nous rendrons compte des essais cliniques que nous avons pu faire en traumatologie et en petite chirurgie : essais qui nous ont permis de dégager l'efficacité de ce produit.

CHAPITRE I

Quelques données sur la réaction inflammatoire et le mécanisme d'action des enzymes anti-inflammatoires

Bien qu'à l'heure actuelle aucune théorie sur le mécanisme de l'inflammation ne soit définitivement admise, nous formulerons l'opinion suivante émise par certains auteurs.

Quelle que soit la nature de l'irritant initial, la localisation de la lésion tissulaire, aspect primordial du processus inflammatoire, est due en partie au dépôt de fibrine avec formation consécutive d'un obstacle mécanique dans les espaces tissulaires. Ce concept de MENKIN a été étendu par DAY au tissu conjonctif et aux modifications de perméabilité dues au dépôt de fibrine dans ses mailles fines.

Le tissu conjonctif, possédant une fine structure due au réseau protéinique dont la dimension est macro-moléculaire, subit une modification de perméabilité lorsque des macro-molécules sont prises dans le réseau, déterminant, dans une certaine mesure, l'obstruction de ses mailles.

On peut étendre ce concept aux capillaires et même aux éléments cellulaires. La perméabilité des capillaires dépend donc de la taille des mailles du réseau protéinique et du degré d'obstruction de ces mailles par des macro-molécules (n'importe quelle substance polymérisante : protéine, acide nucléique...).

Les facteurs premiers, contrôlant la perméabilité et assurant l'existence du réseau protéinique fondamental, seraient

toute influence ou tout facteur modifiant la taille des mailles ou la quantité de substance macro-moléculaire prise dans le réseau.

La réaction inflammatoire initiale se rattache primitivement à la production (d'une manière encore inconnue) d'une substance chimique qui modifie la taille des mailles du réseau protéinique. Cette substance chimique serait soit un peptide, soit une protéine modifiée, et sa formation se rattacherait à la dislocation cellulaire et à l'action de la cathepsine sur le contenu cellulaire récemment libéré.

Ainsi, la modification de la taille des mailles du réseau protéinique permet le passage d'eau, de molécules de petite taille et de macro-molécules dans les espaces tissulaires. Le fibrinogène passant à travers le réseau protéinique est transformé en une forme labile de fibrine et pris dans ses mailles. Il en résulte le blocage du liquide intercellulaire. La pression du liquide hydrostatique exercée par le liquide intercellulaire ainsi bloqué, bouche mécaniquement de nombreux vaisseaux capillaires et lymphatiques. Cette obstruction mécanique crée une situation physique dans laquelle les surfaces rapprochées des capillaires sont le foyer d'une formation supplémentaire de fibrine. La continuité biologique a disparu.

L'action des enzymes protéolytiques est donc le rétablissement de la continuité biologique, de la circulation et, par là, la prévention d'une nouvelle atteinte. Les bromélaïnes agissent par leur transfert au lieu de l'inflammation où elles se comportent comme des dépolymérase. Et il ne paraît pas improbable que la fibrine concentre, par adsorption, les enzymes protéolytiques dépolymérisants. Cette concentration d'enzymes localisée renverse la réaction fibrinogène - fibrine; les macro-molécules sont éliminées du réseau protéinique de la paroi des capillaires. La porosité est alors augmentée et le liquide intercellulaire libéré, la pression hydrostatique diminue, les capillaires sont désobstrués.

Toutefois, l'action des enzymes protéolytiques paraît plus complexe et interviendrait sur d'autres éléments de la réaction inflammatoire. Nous y reviendrons dans l'étude biochimique de l'enzyme.

CHAPITRE II

Etude pharmacologique et biochimique des bromélaïnes

D'après les travaux publiés, les bromélaïnes constituent un complexe enzymatique contenant au moins deux protéases et une peroxydase. L'analyse chromatographique de la préparation brute sur colonne échangeuse d'ions à pH 6,05 donne une séparation en plusieurs composants protéiniques qui paraissent correspondre aux principaux composants trouvés par l'électrophorèse de la substance brute à pH 7,4. On a obtenu l'enzyme cristallin brut par fractionnement avec le sulfate d'ammonium, puis le chlorure de sodium.

Des expériences faites chez le rat et la souris ont mis en évidence de nettes *propriétés anti-inflammatoires*.

MOSS, FRAIZER et MARTIN communiquent les résultats suivants : on administre des bromélaïnes à des rates de 90 à 100 g chez lesquelles on a provoqué un œdème au blanc d'œuf :

<i>Doses de bromélaïnes</i>	<i>Pourcentage d'inhibition de l'œdème</i>
1 mg/kg	13 %
3 mg/kg	34 %
6 mg/kg	53 %

Administrées à la dose de 5 mg/kg par voie buccale à des souris chez lesquelles on avait provoqué l'œdème par le for-

mol, le kaolin et la sérotonine, les bromélaïnes ont donné les résultats suivants :

POURCENTAGE D'INHIBITION APRÈS		
Vis-à-vis :	1 h 30	24 h
— du formol	61,5	22
— du kaolin	44,4	23,6
	30 mn	3 h
— de la sérotonine	25	15

Résultats qui montrent l'intérêt d'administrer le produit dès le début de la réaction inflammatoire.

Sur l'œdème aigu du poumon provoqué par injection de doses mortelles d'adrénaline par voie intra-veineuse (1 mg/kg) à des souris mâles, on a obtenu les résultats suivants : après administration de 20 mg/kg de bromélaïnes trente minutes avant l'adrénaline, le nombre de morts est de 6 sur un lot de 12 souris. Et le poids moyen des poumons est de 222 mg contre 322 mg chez l'animal n'ayant pas reçu de bromélaïnes. Il est à noter que ce dernier résultat montre non seulement que les bromélaïnes s'opposent au développement de l'œdème aigu du poumon, mais encore sont capables d'empêcher la mortalité dans une forte proportion.

Les travaux de SMYTH, BRENNAN et MARTIN font ressortir parallèlement à l'action anti-inflammatoire directe par dépolymérisation (action dépolymérisante soixante fois plus active que celle de la trypsine, notent STAYMANN et STIFFEL), une action indirecte qui tend à *restaurer la perméabilité*.

Les bromélaïnes sont administrées par voie orale à des lapins; la dose utilisée est de 5 mg/kg. Elles déterminent une augmentation du temps de Quick et d'antithrombine. Après une période d'induction d'une demi-heure à une heure et demie, ces valeurs demeurent élevées pendant deux à trois heures. L'enzyme activerait la fibrinolyse ou faciliterait l'élimination de la fibrine.

D'autres expériences (augmentation du temps de sommeil provoqué par l'hexobarbital) mettent en évidence une modification de la perméabilité vasculaire qui permet une meilleure diffusion du produit administré en même temps que les bromélaïnes. Ce qui permet de penser (nos essais cliniques en rendront compte) que les enzymes sont capables de faciliter la diffusion de certains antibiotiques.

On attribue (MOSS, FRAZIER, MARTIN, 1963) cette modification de la perméabilité à une activation de la plasmine et d'autres facteurs possédant la même action lytique vraisemblablement au niveau de l'intestin et de la circulation générale. En effet, des études au moyen d'éléments marqués montrent que les *bromélaïnes* sont absorbées au niveau de la muqueuse intestinale et atteignent le courant sanguin où leur action sur le système fibrinogène-fibrine et plasminogène-plasmine influence favorablement l'inflammation et l'œdème.

Les bromélaïnes marquées par un colorant fluorescent (le chlorure de 5-diméthylamino-naphtalène sulfonyl) sont administrées au lapin. Elles apparaissent dans la circulation une demi-heure après l'administration et s'y maintiennent encore pendant deux heures et demie à trois heures. Au bout de cinq heures, on n'en retrouve plus ni dans le cœur, ni dans les grands vaisseaux, ni dans la rate. Par contre, on les retrouve dans le foie, le rein et les urines.

RECHERCHE DE LA TOXICITE ET DES EFFETS SECONDAIRES

En ce qui concerne la toxicité et les effets secondaires des bromélaïnes, toutes les expérimentations effectuées jusqu'à ce jour ont donné des résultats négatifs.

MOSS, FRAZIER et MARTIN (1963) enregistrent les résultats suivants :

1) TOXICITE AIGUE

Chez le rat et la souris, les bromélaïnes administrées par voie orale n'ont aucune toxicité jusqu'à des concentrations de

10 g/kg. Administrées par voie intra-péritonéale (méthode « probit »), la toxicité apparaît pour des concentrations de 85,2 mg/kg. Et par voie intra-veineuse, le produit devient toxique pour des concentrations de 30 à 35 mg/kg.

2) TOXICITE CHRONIQUE

Etudiée sur un lot de 15 rats qui reçoivent une ration-type de base à laquelle sont ajoutées des quantités croissantes de bromélaïnes de 0,01 à 1 pour 100 pendant trois mois. A la fin de cette étude, l'autopsie et l'examen histologique n'ont révélé aucune action toxique de l'enzyme. En particulier, l'autopsie soigneuse du tube digestif n'a montré aucune altération, ni ulcères peptiques, ni côlites. Ce qui permet de conclure que la muqueuse du tube digestif est capable d'empêcher sa propre digestion par ces enzymes végétales.

La recherche des effets secondaires sur la pression artérielle et sur la respiration, après expérimentation chez le chien et le lapin, montre que les bromélaïnes, administrées par voie buccale, même à forte dose, sont incapables de provoquer une chute tensionnelle, une polypnée ou une tachycardie. Enfin, des prélèvements sanguins effectués pendant l'essai de toxicité chronique ont montré des plasmas qui étaient parfaitement comparables aux plasmas des animaux témoins. Ce qui permet d'éliminer l'action hémolytique, ainsi que l'action sur les éléments figurés du sang.

Signalons également que les expérimentations faites à la recherche d'une action tératogène ont été entièrement négatives.

Tous ces travaux ont montré les propriétés des bromélaïnes et ont justifié l'étude clinique qui va suivre.

CHAPITRE III

Observations cliniques

Notre étude a porté sur 39 cas traités en milieu hospitalier. Les malades présentaient des affections se partageant entre traumatismes, plaies importantes, piqûres septiques, fractures.

I) LES FRACTURES, LUXATIONS ET ENTORSES

- OBS. N° 1 : M. V..., trente ans

Fracture base méta quatrième doigt.

Enorme œdème, main impotente.

Vu immédiatement. Traitement : 8 comprimés par jour (comprimés à 20 mg ou 50.000 unités Rorer).

Le troisième jour : disparition de l'œdème, plus d'impotence.

La flexion des doigts atteint 2 à 3 cm de la paume de la main.

Bon résultat.

- OBS. N° 3 : M. Voi..., cinquante-cinq ans

Fracture ouverte 1/3 inférieur du radius droit. Enorme œdème avant-bras et main après la réduction.

Dix comprimés par jour, avec antibiotiques.

Le troisième jour : amélioration, persistance d'un œdème léger mais presque plus de douleur.

Bon résultat.

- OBS. N° 4 : *Mme Pr...*, soixante-huit ans

Fracture malléole externe gauche. Œdème ++. Très mauvais état veineux préexistant.

Dix comprimés par jour.

Le troisième jour : peu d'influence sur l'œdème, mais par contre mobilisation de l'articulation spontanée et facile. Amélioration fonctionnelle spectaculaire. Par contre, l'œdème a résisté à la thérapeutique. Sans doute l'état variqueux de cette jambe y est-il pour quelque chose.

Considéré comme *bon résultat*.

- OBS. N° 6 : *Mme Br...*, quatre-vingt-quatorze ans

Fracture ouverte de Pouteau à gauche, même fracture fermée à droite. Réduction sous anesthésie locale. Plâtres.

Le lendemain : œdème malgré position haute des deux mains.

Dix comprimés par jour.

L'œdème ne régresse que peu en quatre jours, mais la mobilisation des doigts impossible le premier jour, revient plus rapidement que l'œdème le laissait prévoir.

Grosse amélioration fonctionnelle, peu d'influence sur l'œdème.

Bon résultat.

- OBS. N° 7 : *M. Bi...*, cinquante-cinq ans

Fracture sans déplacement de la malléole externe. Œdème + + +. Vu le troisième jour.

Huit comprimés par jour, et on fait marcher le malade sans plâtre.

Revu quatre jours plus tard, il marche sans douleur et n'a plus d'œdème.

Excellent résultat.

- OBS. N° 10 : *M. Dar...*, onze ans

Plaie interdigitale orteils et fracture méta au niveau du quatrième. Œdème avec infiltration hématique.

Huit comprimés par jour. Amélioration, mais tardive.
Il a fallu attendre huit jours pour que se dessine l'amélioration.
Résultat discutable.

• OBS. N° 11 : M. Dr..., trente-cinq ans

Fracture quatrième méta et première phalange. Œdème + + +.
Impotence relative.
Huit comprimés par jour.
Sort le deuxième jour pour désintoxication éthylique à l'Hôpital Sainte-Anne.
Malade non revu.
Observation inutilisable.

• OBS. N° 12 : M. Jea..., soixante ans

Fracture humérus gauche. Fracture tibia droit.
Pas d'intervention possible le jour de l'arrivée.
Extension. Etat de la peau contus et ecchymotique. Œdème + + +.
Le lendemain : 10 comprimés par jour.
Le huitième jour : presque plus d'œdème de jambe. Résorption étonnante de l'infiltration sanguine. Intervention possible.
Bon résultat.

• OBS. N° 13 : M. Gui..., quatorze ans

Luxation du coude et fracture de l'épitrôchlée. Réduction à l'arrivée.
Immédiatement : 8 comprimés par jour, mais ceci n'empêche pas l'œdème de se produire. Par contre, le malade n'accuse pas de douleur. Pour des raisons sociales, nous avons gardé ce blessé un mois. L'œdème n'a disparu que très lentement.
Durée du traitement : quinze jours.
Résultat négatif.

• OBS. N° 15 : Mlle Aaou..., treize ans

Luxation du coude avec fracture de l'épitrôchlée. Hématome important. Œdème + + +. Vu le quinzième jour.

Huit comprimés par jour pendant huit jours. Pas de résultat sur l'œdème ni sur l'hématome. Cette blessée a été vue très tardivement, l'œdème constitué était déjà dur.

Résultat négatif.

- OBS. N° 18 : M. Gui..., vingt-cinq ans

Fracture du péroné. Vu le quatrième jour. Œdème + + +.

Dix comprimés par jour. Enorme amélioration fonctionnelle, mais pas de changement sur l'œdème.

Résultat positif.

- OBS. N° 19 : Mme Bar..., cinquante ans

Fracture deuxième, troisième, quatrième, cinquième métatarsiens.

Gros œdème et impotence.

Dix comprimés par jour.

Le quatrième jour : très importante diminution de l'œdème.

Amélioration fonctionnelle.

Bon résultat.

- OBS. N° 20 : M. Jac..., vingt-deux ans

Importantes lésions cutanées face palmaire de la main. Section tendineuse et fracture de méta. Intervention.

Œdème le lendemain. Traitement : 8 comprimés par jour.

Amélioration minime des œdèmes.

Aucun effet sur la douleur.

L'impotence des doigts dure longtemps.

Résultat négatif.

- OBS. N° 22 : M. Gl..., quarante-cinq ans

Luxation du pouce. Réduction immédiate sous anesthésie locale.

Revu le huitième jour : œdème léger et douleur + + +.

Dix comprimés par jour.

Après huit jours de traitement : grosse régression des douleurs.

Résultat positif.

- OBS. N° 23 : M. Pl..., vingt-huit ans

Fracture du péroné. Œdème le lendemain — important.

Huit comprimés par jour.

Dès le troisième jour : très bon résultat, tant sur la douleur que sur l'œdème.

Résultat positif.

- OBS. N° 24 : M. Sim..., quarante-huit ans

Fracture du fémur enclouée. Le lendemain : œdème ++.

Dix comprimés par jour.

Quelques jours plus tard : pas de résultat. Arrêt du traitement.

Mauvais résultat.

- OBS. N° 25 : M. Lie..., trente-cinq ans

Fracture cinquième méta. Vu le lendemain, Œdème et douleur.

Dix comprimés par jour.

Au quatrième jour : excellent résultat sur œdème et signes fonctionnels.

Le malade marche sans plâtre et sans douleur.

Bon résultat.

- OBS. N° 26 : Mlle Mar..., quinze ans

Entorse du cou-de-pied droit avec œdème important.

Impossibilité de marcher.

Huit comprimés par jour.

Le quatrième jour : disparition de l'œdème et de la douleur.

Reprise de la marche.

Bon résultat.

- OBS. N° 28 : *Mme Sant...*, soixante-treize ans

Fracture de Dupuytren droite.

Œdème + + +.

Dix comprimés par jour.

Régression très rapide de l'œdème.

Effet spectaculaire au troisième jour.

Très bon résultat.

- OBS. N° 29 : *M. Bond...*, cinquante-cinq ans

Entorse cou-de-pied gauche.

Œdème + + avec douleur.

Huit comprimés par jour.

Plus de douleur au troisième jour.

Régression de l'œdème également.

Reprise de la marche possible.

Bon résultat.

- OBS. N° 30 : *M. Niel...*, cinquante-huit ans

Fracture des deux os de la jambe avec gros œdème mollet et jambe + + +.

Dix comprimés par jour.

Régression très nette de l'œdème au cinquième jour.

Plâtre possible.

Bon résultat.

- OBS. N° 31 : *M. Vi...*, dix-huit ans

Entorse tibio-tarsienne sans lésion osseuse. Œdème + +.

Huit comprimés par jour.

Au troisième jour : plus d'œdème. Repris de la marche.

Bon résultat.

- OBS. N° 32 : *Mme Fourn...*, trente-cinq ans

Fracture astragale.

Œdème très important le lendemain.

Douleurs ++.

Huit comprimés par jour.

Au cinquième jour : plus d'œdème, plus de douleur.

Très bon résultat.

- OBS. N° 33 : *M. Devil...*, vingt-trois ans

Contusion du genou sur foyer ancien d'ostéomyélite.

Entorse du genou avec œdème et douleur.

Huit comprimés par jour.

Au cinquième jour : régression de l'œdème; peu d'effet sur la douleur.

Résultat moyen.

- OBS. N° 35 : *M. Berth...*, cinquante-quatre ans

Fracture bipolaire de jambe.

Gros œdème, douleur.

Huit comprimés par jour.

Amélioration sur l'œdème et la douleur au quatrième jour.

Bon résultat.

- OBS. N° 36 : *M. Riv...*, vingt-trois ans

Plaies multiples de doigts main avec fractures.

Gros œdème des doigts et de la main. Douleurs ++.

Huit comprimés par jour.

Régression lente de l'œdème au cinquième jour.

Plus nette amélioration sur la douleur.

Traitement praticable au septième jour.

Résultat moyen.

- OBS. N° 37 : M. Bellemur..., quarante-sept ans
Fracture de Dupuytren très importante.
Gros dégâts cutanés. Enorme œdème.
Dix comprimés par jour.
Peu d'amélioration sur l'œdème et sur la douleur au huitième jour.
Mauvais résultat.

- OBS. N° 38 : Mme Lel..., soixante ans
Fracture de Pouteau-Colles.
Douleur et œdème.
Huit comprimés par jour.
Au troisième jour : douleur atténuée et possibilité de plâtre.
Bon résultat.

- OBS. N° 39 : Mlle Olewski..., dix-sept ans
Fractures multiples jambe et avant-bras.
Œdème ++.
Huit comprimés par jour.
Au troisième jour : nette régression de l'œdème.
Bon résultat.

II) PIQURE DE GUEPE

- OBS. N° 2 : M. M..., dix ans
Piqûre de guêpe au dos de la main droite.
Œdème important de toute la main et douleur. Température : 38°.
Six comprimés par jour pendant quatre jours.
Le lendemain : amélioration spectaculaire, reprise de la mobilité des doigts, plus de douleur.
Excellent résultat.

III) PLAIES ET HEMATOMES

- OBS. N° 5 : M. Mas..., trente-cinq ans

Déshabillage du quatrième doigt gauche. Plaie du cinquième doigt.
Réparation des tendons.

Huit comprimés par jour pendant huit jours, conjointement à antibiotiques.

Le quatrième jour : résultat satisfaisant. Œdème peu important.

De plus, on a l'impression que le traitement a favorisé la rapidité de la cicatrisation.

Bon résultat.

- OBS. N° 8 : Mlle Mo..., quinze ans

Plaie face dorsale pied droit avec œdème et infiltration hématique.
Six comprimés par jour.

Le troisième jour : plus d'œdème.

Bon résultat.

- OBS. N° 9 : M. Ma..., six ans

Plaie face dorsale pied gauche avec œdème et infiltration hématique.

Cinq comprimés par jour.

Amélioration nette avant la sortie de l'hôpital le troisième jour.

Nous n'avons pas revu le malade ensuite.

Bon résultat.

- OBS. N° 14 : M. Dep..., cinq ans

Plaie base phalanges pied droit. Plaies très contuses et œdématisées le lendemain.

Cinq comprimés par jour.

Le cinquième jour : amélioration relative quant à l'œdème, mais mobilisation très satisfaisante.

Bon résultat sur les signes fonctionnels, peu sur l'œdème.

- OBS. N° 21 : M. Mo..., cinquante ans

Traumatisme facial important, avec traumatisme crânien, léger coma.

Cedème de la face. Hématomes diffus.

Dix comprimés par jour. Amélioration rapide.

Ne se plaint d'aucune gêne ni douleur.

Bon résultat.

- OBS. N° 27 : Mme Pell..., trente-cinq ans

Plaie du genou gauche anfractueuse.

Cedème + + +.

Dix comprimés par jour.

Au cinquième jour : très nette régression de l'œdème.

Bon résultat.

- OBS. N° 34 : Mme Gren..., soixante-treize ans

Hématome important de jambe, sans fracture.

Cedème énorme.

Huit comprimés par jour.

Régression lente de l'œdème au huitième jour.

Résultat moyen.

INTERPRETATION DES RESULTATS

- OBS. N° 16 : Mme Des..., trente-deux ans

Piqûre dans la veine du pli du coude. Transfusion rapide pour grosse hémorragie intra-abdominale. On fait passer le sang très vite. Le lendemain : œdème de tout l'avant-bras et du coude. Impossibilité de plier le bras.

Dix comprimés par jour pendant sept jours.

Amélioration, mais peu rapide.

Résultat moyen.

- OBS. N° 17 : M. Be..., cinquante et un ans

Piqûre « extra-veineuse » de nesdonal. Le soir même : énorme phlyctène de l'avant-bras et œdème impressionnant. Douleur + + +.

Dix comprimés par jour.

Le lendemain : disparition de l'œdème dur. Persistance de l'œdème déjà diminué, celui-ci est souple et non douloureux. La flexion du bras est devenue facile.

Le troisième jour : guérison complète.

A signaler que nous avons ajouté de l'hyaluronidase le premier jour.

Observation très spectaculaire, mais pas pure.

Bon résultat.

RESULTATS GLOBAUX

Lésions	Nombre de cas	Résultats excellents	Résultats positifs	Résultats négatifs	Résultat inutilisable
Fractures, luxations, entorses	29	4	19	5	1
Piqûre d'insecte	1	1			
Plaies et hématomes ..	7		7		
Injections extra-veineuses	2		2		

INTERPRETATIONS DES RESULTATS

Ce traitement a une influence très favorable sur les entorses et les fractures sans déplacement récentes. Son action sur l'œdème et l'état fonctionnel permet une reprise d'activité

rapide, comparable à celle qu'autorise l'infiltration de novocaïne faite immédiatement.

Les bromélaïnes agissent aussi remarquablement sur l'œdème par piqure d'insecte (un seul cas, mais spectaculaire). Et elles ont une action importante sur la douleur, au moins autant que sur l'œdème. Ceci nous a surpris, car nous utilisons ce produit pour essayer son effet sur les œdèmes. Dans un nombre important de cas, ce fut l'action antialgique qui fut prédominante, permettant des reprises d'activité très en avance sur les normes habituelles, et ceci notamment en ce qui concerne les petites articulations.

Lorsque nous avons donné des doses moins importantes, il semble que les résultats n'aient pas été influencés par la quantité du produit donné, autant qu'on puisse en juger sur un petit nombre de cas.

Il semble aussi que l'action favorable, s'il y a lieu, se produise en trois ou quatre jours. Au delà de ce délai, nous n'avons pas eu d'amélioration nette en poursuivant le traitement.

Les cas rebelles sont considérés rebelles au delà du cinquième jour environ dans notre statistique, notons en particulier les lésions ligamentaires anciennes (*obs. n° 15*).

Enfin, nous n'avons observé aucun incident d'intolérance ni gastrique, ni d'aucun autre ordre. Nous avons donné ce produit à des enfants de cinq et six ans, en diminuant les doses, sans inconvénient.

CHAPITRE IV

Posologie et conduite du traitement

Nous avons utilisé les bromélaïnes aux doses moyennes de 8 à 10 dragées à 20 mg, soit 50.000 unités Rorer par jour en 4 prises, chez l'adulte, pendant sept jours environ.

Mais nous avons observé que les résultats étaient généralement acquis au bout de trois à quatre jours, c'est pourquoi nous proposons le schéma suivant :

- 10 à 12 dragées de 20 mg par jour en 5 à 6 prises comme traitement d'attaque pendant deux à trois jours;
- puis 3 à 4 dragées par jour pendant quatre à cinq jours comme traitement d'entretien.

D'une façon générale, la durée du traitement est variable et déterminée par les améliorations observées, en moyenne six à huit jours. Mais si au bout de huit jours d'un traitement instauré rapidement, on n'a aucun résultat, il est inutile de poursuivre; par contre, si les bromélaïnes ont été administrées plus tardivement, le traitement peut être prolongé un peu plus longtemps, une quinzaine de jours environ.

TOLERANCE

Chez tous nos malades, les bromélaïnes ont été bien tolérées, même chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

On ne connaît pas de contre-indication absolue, mais le produit doit être utilisé avec précaution chez les malades présentant une dyscratie sanguine telle que l'hémophilie, chez les malades sous traitement anticoagulant et chez les malades atteints d'affections hépatiques ou rénales sévères.

Conclusions

Au terme de nos essais personnels, nous pouvons conclure que les bromélaïnes apparaissent comme un produit intéressant dans le traitement de l'inflammation.

Nos essais ont mis en évidence les propriétés anti-inflammatoires des bromélaïnes dans le traitement des traumatismes récents, en particulier des œdèmes consécutifs aux fractures et aux entorses.

Cette action anti-inflammatoire s'est révélée aussi bien préventive que curative : administrées avant l'apparition de l'œdème, elles inhibent dans une large mesure sa formation; administrées plus tardivement, elles entraînent la régression et la disparition de l'œdème.

Nous avons également constaté des propriétés antalgiques indéniables. Ces propriétés nous ont souvent permis une mobilisation plus rapide dans les cas de traumatismes sans lésion osseuse. Et, dans les cas de lésions osseuses, elles ont accéléré la pose d'un appareil plâtré.

Nous pensons, en effet, que les bromélaïnes sont douées d'une certaine action anti-infectieuse et qu'elles renforcent localement la défense de l'organisme.

Donc ce produit, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, analgiques et anti-infectieuses, sans danger et sans effets secondaires sur l'organisme, semble être un traitement utile des inflammations post-traumatiques.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
LEGER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

Bibliographie

- ALAGILLE (D.), SOULIER (J.P.), WARTELLE (Mlle O.) et WEILLAND (Mlle C.). — Action des enzymes protéolytiques sur le sang total *in vitro*. Modification des facteurs de coagulation et du complément. (*Sem. Hôp. Paris*, 30 janvier 1956, 32, n° 7, 355-359.)
- CIRELLI (M.G.). — Treatment of inflammation and edema with ananase, a plant proteolytic enzyme concentrate. (*Delaware State Med.*, 1962, 34 (6), 159.)
- CIRELLI (M.G.) et SMYTH (R.D.). — Effects of bromelain anti-edema therapy on coagulation, bleeding, and prothrombin times. (*J. New Drugs*, 1963, 3 (1), 379.)
- DAY (T.D.). — The localising action of fibrinous exudates. (*Brit. J. Exper. Path.*, 1954, 35 (aug), 315.)
- DELAUNAY (A.) et BAZIN (S.). — Mise au point. Bases expérimentales d'une thérapeutique anti-inflammatoire par la trypsine et la chymiotrypsine. (*Rev. Path. Génér.*, juillet 1960, 60, n° 720, 951-970.)
- DEVAMBEZ (J.). — Les œdèmes localisés dans les états de chocs chirurgicaux. (Extrait de *Lille Chirurgical*, novembre-décembre 1959.)
- GASPARDY, FODOR et ELIAS. — Données concernant le mécanisme d'action antiphlogistique de l'alphachymotrypsine. (Extrait de *Revue de Pathologie Générale et Physiologie Clinique*, mars 1962, n° 736, pp. 289-297.)
- MARTIN (J.G.). — Trypsin, the pharmacology of the drug. (*Exp. Med. Surg.*, 1955, 13, 156-171.)

- MENKIN (V.). — Dynamics of inflammation. (New York, Macmillan Company, 1950.)
- MONNINGER (R.H.G.). — The present status of enzyme therapy in ophtalmology. (*Transactions of the Ophthalmological Society of the United Kingdom*, 1961, 81, 481-494.)
- New oral anti inflammatory enzymes in surgery and diseases of the eye. (*E.E.N.T. Digest*, 1962, 24, 1.)
- MOSS (J.N.), BRAZIER (Ch.V.) et MARTIN (C.J.). — Bromelains; the pharmacology of the enzymes. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1963, 145 (1-2), 166-189.)
- MURACHI (T.) et NEURATH (H.). — Fractionation and specificity studies on stem bromelain. (*J. Biol. Chem.*, 1960, 235 (1), 99-107.)
- MULLERTZ (S.). — The action of plasmin on fibrin and fibrinogen in blood. (*Acta Physiol. Scand.*, 1953, 28 (March), 29.)
- RAVINA (A.). — Trypsine et chymotrypsine. (Extrait de la *Presse Médicale*, 67^e année, octobre 1959, n° 48, pp. 1782-1784.)
- RANQUE (J.) et MÉTRAS (H.). — La streptokinase. (*Sem. des Hôp. Paris*, 26 avril 1952, 28, n° 31, 1291-1294.)
- SPECTOR (W.G.). — The role of some higher peptides in inflammation. (*J. Path. a. Bacter.*, 1951, 63 (January), 93.)
- SMY (R.D.), BRENNAN (R.M.) et MARTIN (G.J.). — The systemic absorption of an orally administered proteolytic enzyme bromelaine. (*Amer. J. Pharm.*, 1961, 133, 294-298.)
- Systemic biochemical changes following the oral administration of a proteolytic enzyme, bromelain. (*Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 136 (1-2), 230-236.)
- STAYMAN (J.W.) et STIFFEL (J.). — A clinical evaluation of a new plant proteolytic enzyme. A preliminary report. (*J. Germantown Hospital*, 1961, 2 (2), 79-81.)

